

## 制癌剤投与によるエールリツヒ腹水癌マウスの出血傾向に関する実験的研究

著者	菅原 一布
号	683
発行年	1971
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18929">http://hdl.handle.net/10097/18929</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      菅                      原                      一                      布

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      6 8 3                      号

学位授与年月日                      昭 和 4 6 年                      2 月 1 9 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭和 3 9 年 3 月  
東北大学医学部卒業

学位論文題目                      制癌剤投与によるエールリツヒ腹水癌マウス  
の出血傾向に関する実験的研究

( 主 査 )

論文審査委員 教授 斎 藤 達 雄 教授 佐 藤 春 郎

教授 山 形 徹 一

# 論文内容要旨

## 緒

## 言

癌の化学療法施行上、常に問題となるのは、薬剤の副作用の出現である。種々副作用中、最も重篤なものは、造血系障害を含んだ出血傾向である。出現傾向の出現に関する因子としては、1) 栓球数の減少、およびその機能障害、2) 凝固障害、3) 血管の機能障害、4) 線維素溶解酵素(以下線溶と略)系の異常亢進などがあげられているが、実際には、これらの一因子の障害で出血することは少く、互に関連をもっているものと考えられる。著者は、雄性 dd マウス(20g 前後)およびそのエールリッヒ腹水癌マウスを用い、各種制癌剤のこれらマウスにおける出血傾向出現に及ぼす影響を理解するため、栓球数、毛細血管抵抗および線溶(組織プラスミン)活性について検討した。

## 実験材料および方法

腫瘍株には、エールリッヒ腹水癌を用い、癌細胞  $200 \times 10^4$  個をマウス腹腔内に移植した。使用薬剤は、1) Mitomycin C (以下 MMC)  $100 \text{ r/kg}$ , 2) MMC  $1000 \text{ r/kg}$ , 3) 5-Fluorouracil (以下 5-FU)  $50 \text{ mg/kg}$ , 4) 5-FU  $500 \text{ mg/kg}$ , 5) Chromomycin A<sub>3</sub> (以下 CHRM)  $600 \text{ r/kg}$ , 6) Prednisolone (以下 Ps)  $15 \text{ mg/kg}$  ですべて腹腔内に一回投与した。検討事項は下記の如くである。1. 正常マウスにおける制癌剤の影響 a) 栓球数(薬剤投与後 2, 4, 6, 8 日目), b) 毛細血管抵抗試験(薬剤投与後 4, 8 日目), c) 組織プラスミン活性測定(薬剤投与後 4, 8 日目に肺, 肝, 腎, 脾について施行), d) 病理組織学的検討(薬剤投与後 4, 8 日目に肺, 肝, 腎, 脾について施行) 2. 癌マウスにおける制癌剤の影響 腫瘍細胞移植後 2 日目に, MMC  $100 \text{ r/kg}$  および 5-FU  $50 \text{ mg/kg}$  を腹腔内に投与し, a) 栓球数(移植後 4, 8, 12, 16, 20 日目, 腫瘍対照群は 7, 12, 16, 20 日目), b) 毛細血管抵抗試験(移植後 8, 12, 20 日目), c) 組織プラスミン活性測定(移植後 8, 12, 20 日目に肺, 肝, 腎, 脾について施行) 栓球数の算定は、尾部切断による血液を用い、Fonio 法にしたがい、かつ各群 5 匹の平均値を求めた。毛細血管抵抗試験は、各群 10 匹宛、肺の出血状態を肉眼的に観察する Majovski らのマウス肺法で行い、さらに、水、アルコール溶液中の肺の浮上状態より判定する肺比重法も併用した。組織プラスミン活性の測定は、Astrup らのフィブリン平板法を用いた。標準および加熱フィブリン平板上に組織抽出液を  $0.03 \text{ cc}$  滴下し、 $37^\circ\text{C}$ 、18 時間加温後、フィブリン膜の溶解面の長短径の積をプラスミン活性とし、同時に、トリプシン液( $100 \text{ U/cc}$ )  $0.03 \text{ cc}$  滴下して、活性をトリプシン%としてあらわした。組織抽出液は、各群 5 匹宛からえられた臓器を夫々臓器別に合

し、その1.0g(脾のみ0.5g)よりAstrupらの方法で抽出した。病理組織学的検討は、各群2匹につき、臓器を10%ホルマリン液にて固定、ヘマトキシリン・エオジン染色により行った。

## 実 験 成 績

1) 正常マウスに各種制癌剤を投下した場合、5-FU 500mg/kgおよび50mg/kg投与で著明な栓球減少が認められた。MMC 100r/kg, 1000r/kg, およびCHRM 600r/kg投与では、著変を示さなかった。毛細血管抵抗は、MMC 100r/kg, 1000r/kg, 5-FU 500mg/kg およびCHRM 600r/kg投与に、より減弱を認め、4日目と8日目を比較すると、4日目に、より減弱が認められた。組織プラスミン活性は、主に肺、腎に認められ、MMC 100r/kgおよび1000r/kg投与では、正常対照群よりやや低下が認められ、5-FU 50mg/kgおよび500mg/kg投与においては、逆に活性の亢進が認められた。4日目および8日目を比較すると、MMC 1000r/kg投与の肺を除き、すべて4日目に高値が認められた。2) エールリッヒ腹水癌マウスにおいては、正常マウスに比して、栓球数は著変を示さず、毛細血管抵抗は、7日目以降経日的に減弱を示し、組織プラスミン活性は、8日目に低値を示したが、以後経日的に活性化の亢進を認めた。3) エールリッヒ腹水癌マウスにおいては、MMC 100r/kgおよび5-FU 500mg/kg投与により、栓球数は4日目に著明な減少を示し、以後も減少傾向を認めた。毛細血管抵抗は、MMC 100r/kg投与により腫瘍対照群と差を示さず、5-FU 50mg/kg投与では減弱を示した。組織プラスミン活性は、MMC 100r/kg投与では、12日目以降、肺、腎ともに活性の亢進を認めた。5-FU 50mg/kg投与では、肺の活性は、8日目および12日目は低値を示した。腎の活性は、8日目に亢進を示したが、12日目は低下を示し、毛細血管抵抗が12日目において、減弱がより軽度である所見と一致した。なお活性はすべて標準フィブリン平板においてのみ認められた。4) P<sub>s</sub>は正常マウスに投与した場合、栓球数および毛細血管抵抗に対しては著明な変化を認めず、組織プラスミンに対しては、やや活性亢進を示した。5) 病理組織学的検討において、正常マウスにMMC 100r/kg, 1000r/kg, 5-FU 50mg/kg, 500mg/kgおよびCHRM 600r/kgを投与した場合、肺、腎に出血を認めた。以上より、栓球数はMMC 100r/kgおよび5-FU 50mg/kg投与いずれの場合も、正常マウスより担癌マウスにおいて、より減少が著明であることが認められた。毛細血管抵抗は、MMC 100r/kgおよび5-FU 50mg/kg投与により、いずれも正常マウスにおいて減弱を認めたが、担癌マウスにおいては、MMC 100r/kg投与に、より減弱を示したが、5-FU 50mg/kg投与は、はっきりした傾向を示さなかった。組織プラスミン活性は、MMC 100r/kg投与は正常マウスにおいては、やや低下を示し、担癌マウスにおいては、活性亢進の傾向を認めた。一方5-FU 50mg/kg投与では、正常マウスにおいては活性亢進を示し、担癌マウスにおいては低下を示した。

## 結 語

癌化学療法における出血傾向を実験的に解明する目的をもって、正常マウスおよびエールリッヒ腹水癌マウスに種々の制癌剤を投与し、栓球数、毛細血管抵抗及び組織プラスミン活性について検討を行い、一概に出血傾向と云っても、検査対象、正常と担癌の相違、および投与薬剤の種類によって、夫々異なる様相を示すことが認められ、その治療対策についても、夫々の要因をふまえて検討すべきことが知られた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

現行の癌化学療法の大成を阻むものとして、副作用と耐性の問題が挙げられているが、殊に、前者のうち、造血臓器の障害をふくむ出血傾向の発現が大きな課題である。従って、これまでこの点については、多くの臨床実験があるが、それらの基礎的実験は必ずしも多くない。著者は、これらの点を解明するため、殊に、出血傾向の出現に関する因子として、1) 栓球数の減少、2) 毛細血管抵抗の減弱、3) 線維素溶解酵素系の異常亢進などをとりあげて検討した。材料は雄性 dd マウス(20 ㄱ前後)およびエールリッヒ腹水癌を用い、Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Chromomycin A<sub>3</sub>, Prednisolone 等の各種制癌剤のこれらマウスにおける出血傾向出現に及ぼす影響を検討した。その結果、一概に出血傾向と云っても、検査対象、正常と担癌の相違、および投与薬剤の種類によって、夫々異なる様相を示すことを認め、その治療対策についても、夫々の要因をふまえて検討すべきであると結論している。本研究にえられた成果から、臨床的に制癌剤の投与にあたって、造血臓器障害の予防と治療に関して、示唆することが大であり、学位授与に値する論文と認める。